

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia 40 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 40 mg di pantoprazolo (come sodio sesquidrato).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Esofagite da reflusso,
- Ulcera gastrica e duodenale,
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche d'ipersecrezione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato da un professionista sanitario e sotto idonea supervisione del medico. La somministrazione endovenosa di Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia è raccomandata unicamente se la somministrazione orale non è appropriata. I dati sulla somministrazione endovenosa sono disponibili fino a sette giorni di trattamento. Quindi, non appena è possibile istituire una terapia orale, il trattamento con Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia e.v. deve essere interrotto e si deve passare al trattamento con 40 mg di pantoprazolo per os.

Posologia

Ulcera gastrica e duodenale, esofagite da reflusso

La dose endovenosa raccomandata è un flaconcino di Pantoprazolo (40 mg di pantoprazolo) al giorno.

Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione, i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg di Pantoprazolo. Quindi la dose può essere aumentata o ridotta come necessario, usando come guida la misurazione delle secrezioni di acido gastrico. Con somministrazioni giornaliere superiori a 80 mg, la dose deve essere divisa e assunta due volte al giorno. Un aumento provvisorio della dose al di sopra di 160 mg di pantoprazolo è possibile, ma tale dose non deve essere applicata per un tempo superiore al necessario per il controllo adeguato dell'acido gastrico.

Qualora fosse necessario un rapido controllo dell'acido, nella maggior parte dei pazienti, una dose iniziale di 2 x 80 mg di Pantoprazolo è sufficiente per ridurre la secrezione acida nei limiti richiesti (< 10 mEq/h) entro un'ora.

Pazienti con compromissione epatica

Non deve essere superata la dose giornaliera di 20 mg di Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia (mezzo flaconcino di pantoprazolo 40 mg) nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con danno renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia 40 mg polvere per soluzione iniettabile nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Pertanto, l'uso di Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia 40 mg polvere per soluzione iniettabile non è raccomandato nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

I dati attualmente disponibili sono descritti al paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Una soluzione pronta all'uso viene preparata in 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Per le istruzioni sulla preparazione vedere paragrafo 6.6. La soluzione preparata può essere somministrata direttamente o può essere somministrata dopo essere stata miscelata con 100 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio (5%) (ovvero, con un livello di concentrazione di circa 0,4 mg/ml).

Dopo la preparazione, la soluzione deve essere usata secondo le indicazioni riportate al paragrafo 6.3.

Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa in 2-15 minuti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo e ai sostituti benzimidazolici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Malignità gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasie gastriche e ritardarne la diagnosi. In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad esempio, significativa involontaria perdita di peso, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e in caso di sospetta o confermata ulcera gastrica, la natura maligna deve essere esclusa.

Si raccomanda di effettuare altre analisi se i sintomi persistono nonostante adeguato trattamento.

Compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica, gli enzimi epatici devono essere monitorati nel corso del trattamento. Qualora si verificasse un innalzamento degli enzimi epatici, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante con inibitori della proteasi dell'HIV

La somministrazione concomitante di pantoprazolo e inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH dell'acido gastrico, quali atazanavir, non è raccomandata, a causa di una significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni batteriche dell'apparato gastrointestinale

Il trattamento con pantoprazolo può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri come *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. difficile*.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come pantoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare che possono iniziare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (>1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Pantoprazolo Aurobondo Pharma Italia. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con gli esami di laboratorio

Livelli aumentati di cromogranina A (CgA) possono interferire con gli esami diagnostici per i tumori endocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con pantoprazolo deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono rientrati nell'intervallo di riferimento dopo la misurazione iniziale, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con l'inibitore della pompa protonica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali con farmacodinamica di assorbimento dipendente dal pH

A causa della profonda e duratura inibizione della secrezione di acido gastrico, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento dei medicinali per i quali il pH gastrico è un determinante rilevante per la biodisponibilità orale, come ad esempio alcuni antifungini azoici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, ed altri medicinali come erlotinib.

Inibitori della proteasi dell'HIV

La somministrazione concomitante di pantoprazolo e inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH dell'acido gastrico, quali atazanavir, non è raccomandata, a causa di una significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4). Se l'associazione di inibitori della proteasi dell'HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuto inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio (ad esempio carica virale). Non si deve superare una

dose di pantoprazolo da 20 mg al giorno. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'inibitore della proteasi.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di warfarin, fenprocumone o sull'International Normalized Ratio (INR). Tuttavia, sono stati segnalati aumento dell'INR e del tempo di protrombina in pazienti in trattamento concomitante con IPP e warfarin o fenprocumone. Aumenti dell'INR e del tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anormale, e persino decesso. Nei pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone può essere necessario un monitoraggio dell'INR/tempo di protrombina.

Metotressato

È stato riportato che l'uso concomitante di alte dosi di metotressato (ad es. 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenti i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto laddove vengano somministrate alte dosi di metotressato, ad es. per il cancro e la psoriasi, va considerata una sospensione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazione

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato mediante il sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via metabolica è la demetilazione mediante CYP2C19; altre vie metaboliche comprendono l'ossidazione mediante CYP3A4.

Studi di interazione con medicinali ugualmente metabolizzati per queste vie, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e contraccettivi orali contenenti levonorgestrel ed etinilestradiolo, non hanno rivelato alcuna interazione clinicamente significativa.

Non può essere esclusa un'interazione di pantoprazolo con altri medicinali o composti che vengono metabolizzati dallo stesso sistema enzimatico.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che il pantoprazolo non influisce sul metabolismo dei principi attivi metabolizzati mediante CYP1A2 (quali caffeina, teofillina), CYP2C9 (quali piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (quale metoprololo), CYP2E1 (quale etanolo), né interferisce con l'assorbimento della digossina correlata alla glicoproteina p.

Non si è osservata alcuna interazione con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati condotti studi di interazione sulla somministrazione concomitante di pantoprazolo e i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state riscontrate interazioni clinicamente rilevanti.

Medicinali che inibiscono o inducono CYP2C19:

Gli inibitori di CYP2C19 come fluvoxamina potrebbero aumentare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Per i pazienti in trattamento a lungo termine con dosi elevate di Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia o per quelli con compromissione epatica, può essere presa in considerazione una riduzione della dose.

Gli induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 quali rifampicina ed Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche degli IPP che vengono metabolizzati attraverso questi enzimi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una quantità limitata di dati su donne in gravidanza (circa 300-1000 esiti di gravidanza) non indicano malformazioni o tossicità fetale e neonatale di pantoprazolo.

Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di pantoprazolo durante la gravidanza.

Allattamento

Studi negli animali hanno dimostrato una secrezione di pantoprazolo nel latte materno. Non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte umano, tuttavia è stata riferita una secrezione nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Di conseguenza, la decisione se interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con pantoprazolo deve essere presa in considerazione dei benefici che il bambino trae dall'allattamento al seno e dei benefici che la donna trae dal trattamento con Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato danni alla fertilità a seguito di somministrazione di pantoprazolo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Possono insorgere reazioni avverse al medicinale, come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se compaiono questi effetti, il paziente non dovrà guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 5% dei pazienti avrà reazioni avverse al medicinale (ADR). Le ADR più comunemente riportate sono tromboflebite al sito di iniezione. Diarrea e mal di testa si sono verificate in circa l'1% dei pazienti.

La tabella sottostante riporta un elenco delle reazioni avverse riferite con pantoprazolo, classificati secondo il seguente ordine di frequenza:

molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per quanto concerne le reazioni avverse derivanti dall'esperienza successiva alla commercializzazione, non è possibile applicare alcuna frequenza di Reazione Avversa; esse sono quindi classificate come frequenza "non nota".

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse di pantoprazolo negli studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Iipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia ed aumento dei livelli dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso		Iponatremia; Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); Ipocalcemia ⁽¹⁾ ; Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni; Confusione (soprattutto nei

					pazienti predisposti, così come il peggioramento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Disturbi del sistema nervoso		Mal di testa; capogiro	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie oculari			Disturbi nella visione/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disagio addominale			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea/esantema/eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità; Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare ⁽²⁾
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
Patologie dell'apparato produttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Tromboflebite nel sito d'iniezione	Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

somministrazione					
------------------	--	--	--	--	--

1. Ipocalcemia in associazione con ipomagneisemia
2. Spasmo muscolare come conseguenza dei disturbi degli elettroliti

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg di pantoprazolo somministrati per via endovenosa in 2 minuti è stata ben tollerata.

Poiché il pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine non è prontamente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione non è raccomandato nessun specifico trattamento, a parte quello sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

Il pantoprazolo è un sostituto benzimidazolico che inibisce la secrezione dell'acido cloridrico nello stomaco mediante azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali. Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva in ambiente acido nelle cellule parietali dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, ossia la fase finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e influisce sia sulla secrezione acida basale che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la remissione dei sintomi viene raggiunta entro 2 settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e con inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e quindi aumenta la gastrina in proporzione alla riduzione di acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, può inibire la secrezione di acido cloridrico, indipendentemente dalla stimolazione indotta da altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso sia se il prodotto viene somministrato per via orale che per via endovenosa.

Effetti farmacodinamici

I valori di gastrina a digiuno aumentano con pantoprazolo. Nell'impiego a breve termine, essi non superano nella maggior parte dei casi i valori superiori della norma. Nell'impiego a lungo termine, nella maggior parte dei casi i valori di gastrina si raddoppiano. Tuttavia, in alcuni casi isolati si ha un aumento eccessivo. Un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) è quindi osservato nello stomaco in una minoranza di casi durante trattamento a lungo termine (iperplasia da semplice a adenomatoida). Tuttavia, secondo gli studi condotti finora, nell'uomo non è stata osservata formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, così come invece è stato rilevato negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base dei risultati degli studi condotti nell'animale, non è possibile escludere completamente l'influenza sui parametri endocrini della tiroide da parte del trattamento a lungo termine con pantoprazolo superiore a un anno.

Durante il trattamento con prodotti antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla ridotta secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Livelli aumentati di CgA possono interferire con le indagini diagnostiche per i tumori neuroendocrini. Le evidenze pubblicate disponibili suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere interrotti da 5 giorni a 2 settimane prima della misurazione della CgA. Ciò permette ai livelli di CgA che possono essere falsamente elevati in seguito al trattamento con IPP di tornare ai valori di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica generale

La farmacocinetica non varia dopo somministrazione singola o ripetuta. Nella gamma di dosaggio da 10 a 80 mg, la cinetica del plasma di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione orale ed endovenosa.

Distribuzione

Il legame di pantoprazolo con le proteine nel siero è pari a circa 98%. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg.

Biotrasformazione

La sostanza è metabolizzata quasi esclusivamente nel fegato. La via metabolica principale è la demetilazione mediante CYP2C19 con successiva coniugazione del solfato; un'altra via metabolica è rappresentata dall'ossidazione mediante CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di circa 1 ora, la clearance di circa 0,1 l/h/kg. Si sono avuti alcuni casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa del legame specifico di pantoprazolo con le pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è correlata con la più lunga durata d'azione (inibizione della secrezione acida). L'eliminazione per via renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) per i metaboliti del pantoprazolo; il resto viene eliminato con le feci. Il metabolita principale nel siero e nelle urine è il desmetilpantoprazolo, che viene coniugato con il solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più lunga di quella del pantoprazolo.

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione europea è carente di un sistema CYP2C19 funzionale e vengono denominati metabolizzatori lenti. Probabilmente, in questi soggetti, il metabolismo del pantoprazolo è catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è stata circa 6 volte superiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori rapidi). Le concentrazioni plasmatiche medie sono aumentate di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia del pantoprazolo.

Danno renale

Nei pazienti con funzione renale compromessa (inclusi i pazienti in dialisi) non è raccomandata alcuna riduzione della dose di pantoprazolo. Come nei soggetti sani, l'emivita di pantoprazolo è breve. Solamente quantità molto piccole di pantoprazolo vengono dializzate. Sebbene il metabolita maggiore ha un'emivita moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e perciò non vi è accumulo.

Compromissione epatica

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child) i valori dell'emivita siano aumentati fino a 7-9 ore e i valori di AUC siano aumentati di un fattore di 5-7, la concentrazione sierica massima è aumentata solo lievemente di un fattore di 1,5 rispetto ai soggetti sani.

Pazienti anziani

Un lieve aumento nei valori di AUC e C_{max} nei volontari anziani rispetto a soggetti più giovani non è clinicamente rilevante.

Popolazione pediatrica

Dopo somministrazione endovenosa di dosi singole di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni, non si è osservata nessuna relazione tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso del paziente. L'AUC ed il volume di distribuzione sono stati coerenti con i dati riscontrati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Nel corso degli studi sulla carcinogenicità a due anni nei ratti, sono stati riscontrati tumori neuroendocrini. Inoltre, papillomi a cellule squamose sono stati osservati nello stomaco anteriore dei ratti. Il meccanismo che porta alla formazione di carcinoidi gastrici da parte di sostituti benzimidazolici è stato attentamente studiato: è possibile concludere che si tratta di una reazione secondaria allo spiccato aumento dei livelli di gastrina nel siero che si presenta nel ratto durante trattamento cronico ad alto dosaggio. Negli studi sui roditori della durata di due anni è stato osservato un crescente numero di tumori epatici nei ratti e nei topi femmina; tale crescita è stata interpretata come dovuta alla elevata velocità di metabolizzazione del pantoprazolo nel fegato.

Un lieve aumento delle alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti che ricevevano la dose più elevata (200 mg/kg). Il verificarsi di tali neoplasie è associato alle alterazioni indotte da pantoprazolo nella decomposizione della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non si prevedono effetti indesiderati a carico della ghiandola tiroidea.

Negli studi sulla riproduzione nell'animale, a dosi superiori a 5 mg/kg sono stati osservati segni di lieve fetotossicità.

Le analisi non hanno rivelato alcuna evidenza di alterazione della fertilità né effetti teratogeni. La penetrazione attraverso la placenta è stata studiata nel ratto e si è visto che aumenta con il progredire della gestazione. Quindi, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta poco prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 2 anni

Soluzione ricostituita:

La stabilità fisica e chimica della soluzione per iniezione ricostituita è dimostrata per un periodo di 24 ore a 25 °C.

Soluzione diluita:

La stabilità fisica e chimica della soluzione per iniezione ricostituita e diluita è dimostrata per un periodo di 12 ore a 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità

dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, la diluizione e la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I, incolore da 10 ml con tappo in gomma bromobutilica, sigillato con chiusura in alluminio avente un disco in polipropilene.

Confezioni da 1 o 5 (5x1) flaconcini, 10 (10x1) flaconcini e 20 (20x1) flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Soluzione ricostituita:

Una soluzione pronta all'uso viene preparata iniettando 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio (0,9%) nel flaconcino contenente la polvere. Questa soluzione può essere somministrata direttamente. La soluzione per iniezione ricostituita è fisicamente e chimicamente stabile per un periodo di 24 ore a 25 °C.

Soluzione diluita:

Il flaconcino di polvere viene ricostituito con 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio (0,9%), che è ulteriormente diluito con 100 ml di soluzione per iniezione di sodio cloruro 0,9% oppure soluzione per iniezione di destrosio 5% (ovvero a un livello di concentrazione di circa 0,4 mg/ml).

La soluzione ricostituita e diluita del medicinale così ottenuta è fisicamente compatibile e chimicamente stabile per un periodo di 12 ore con la soluzione iniettabile di cloruro di sodio (0,9%) e la soluzione per iniezione di destrosio 5% a 25 °C. Per la diluizione devono essere usati contenitori di plastica.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Pantoprazolo Aurobindo Pharma Italia non deve essere preparato o miscelato con solventi diversi da quelli sopra citati.

Somministrare il medicinale per via endovenosa in 2-15 minuti.

Il contenuto del flaconcino è monouso. Eventuale prodotto residuo o il cui aspetto sia alterato (ad es. se si osservano torbidità o precipitati) deve essere smaltito in conformità alle disposizioni locali.

L'aspetto del medicinale dopo ricostituzione è una soluzione chiara da incolore a giallastra .

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via San Giuseppe, 102
21047 Saronno (VA)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044812016 - "40 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino In Vetro
044812028 - "40 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile" 5 Flaconcini In Vetro
044812030 - "40 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile" 10 Flaconcini In Vetro
044812042 - "40 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile" 20 Flaconcini In Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

Agenzia Italiana del Farmaco